

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

428

Année 1893

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Samedi 29 Juillet 1893, à 1 heure.

PAR

Antony MARBOT

Né à Gintrac (Lot), le 27 novembre 1867.

DU

BLEU DE MÉTHYLÈNE
EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. DEBOVE, professeur.

MM.

Juges { BALLET, professeur.
GILBERT, POIRIER, agrégés.

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1893

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1893

THÈSE

N°

428

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Samedi 29 Juillet 1893, à 1 heure.

PAR

Antony MARBOT

Né à Gintrac (Lot), le 27 novembre 1867.

DU

BLEU DE MÉTHYLÈNE
EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. DEBOVE, professeur.

Juges { MM.
BALLET, professeur.
GILBERT, POIRIER, agrégés.

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1893

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs.	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	A. GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.	TERRIER.
Pharmacologie	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale	N.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale.	STRAUS.
	G. SÉE.
Clinique médicale	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	HAYEM.
	GRANCHER.
Clinique des maladies des enfants	N.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	N.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	CHARCOT.
	TILLAUX.
Clinique chirurgicale	{ LE FORT.
	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Cliniques d'accouchements	{ TARNIER.
	{ PINARD.

Professeurs honoraires : MM. SAPPEY, PAJOT, REGNAULD et VERNEUIL.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ALBARAN.	DELBET.	MARIE.	ROGER.
ANDRÉ	FAUCONNIER.	MAYGRIER.	SCHWARTZ.
BALLET.	GAUCHER.	MENÉTRIER.	SÉBILLEAU.
BAR.	GILBERT.	NELATON.	TUFFIER.
BRISSAUD.	GLEY.	NETTER.	VARNIER.
BRUN.	HEIM.	POIRIER, chef des	VILLEJEAN.
CHANTEMESSE.	JALAGUIER.	travaux anatomiques	WEISS.
CHARRIN.	LEJARS.	QUENU.	
CHAUFFARD.	LETULLE.	RETTNER.	
DEJERINE.	MARFAN.	RICARD.	

Le secrétaire de la Faculté : CH. PUPIN.

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. LE DOCTEUR A. CAYLA

A MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT

Professeur agrégé à la Faculté de médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARFAN

Professeur agrégé à la Faculté de médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBOVE

Professeur de pathologie interne
Médecin de l'Hôpital Andral
Membre de l'Académie de médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

AVANT-PROPOS.

Les agents dont dispose la thérapeutique ne sauraient être trop nombreux. C'est dominé par cette idée que nous avons essayé de formuler dans cette modeste étude quelques indications de l'emploi du bleu de méthylène.

Notre but est de passer en revue les travaux parus sur ce sujet, en y ajoutant les quelques réflexions que nous suggérera notre courte expérience.

Le bleu de méthylène a été jugé de façons bien diverses par les thérapeutes qui ont eu recours à ce médicament. Néanmoins, en nous fondant sur les expérimentations de nos devanciers, autant que sur un petit nombre d'observations personnelles, nous nous efforcerons de faire ressortir les conséquences pratiques qui se dégagent des faits, et nous serons arrivé à nos fins si nous avons réussi à mettre en lumière quelques-uns des cas où le médecin peut trouver un auxiliaire dans ce médicament.

Nous ferons d'abord en quelques mots l'histoire de ce corps au point de vue chimique et thérapeutique. Nous aborderons ensuite l'étude des effets physiologiques; enfin son emploi en thérapeutique fera l'objet de nos derniers chapitres, et sera la partie la plus développée de ce travail.

L'idée première de cette thèse appartient à M. le professeur agrégé Gilbert, dont la bienveillance à notre égard a été sans égale. Nous adressons ici à notre maître les plus vifs remerciements pour avoir bien voulu mettre à notre disposition tous les éléments nécessaires à l'expérimentation de ce médicament. Nous le prions d'agréer l'hommage respectueux de notre profonde gratitude.

M. le professeur Debove nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous lui en exprimons notre vive reconnaissance.

M. Marfan, professeur agrégé à notre école, a bien voulu nous donner plusieurs renseignements précieux. Nous n'oublierons jamais son bienveillant accueil.

Nous remercions bien vivement aussi M. Jacquinet, interne à l'hôpital Laënnec, dont le concours nous a toujours été assuré.

Tous ceux de nos amis qui ont contribué à faciliter notre tâche peuvent croire à notre sincère reconnaissance.

Que tous nos maîtres dans les hôpitaux et à la faculté de médecine de Paris reçoivent ici l'expression

de nos sentiments respectueux. Nous nous efforçons de mettre à profit leurs savantes leçons, qui nous traceront toujours notre ligne de conduite dans les difficultés de notre pratique médicale.

Première Partie.

CHAPITRE I.

ÉTUDE CHIMIQUE.

Le bleu de méthylène a été découvert en 1876 par un savant français, M. Ch. Lauth.

Nous allons passer rapidement en revue ses propriétés chimiques, sur lesquelles M. Poirrier, le grand industriel, nous a donné les renseignements suivants :

Le bleu de méthylène est une tétraméthylthionine, c'est-à-dire le dérivé du violet trouvé par M. Lauth, en faisant réagir l'hydrogène sulfuré, sur le paraphénylène diamine.

Sa formule est $C^{32} H^{18} Az^4 S^2$.

Depuis il a été préparé industriellement en partant du paraphénylène diamine diméthylé (paramido-diméthylaniline).

Le bleu du commerce est en général très pur ; il n'est guère accompagné que de dextrine ou de sel marin.

Dans tous les cas, il est facile de le purifier en le dissolvant dans l'eau chaude et le laissant cristalliser.

Les auteurs allemands signalent la présence possible des sels de zinc. Il sera bon de s'assurer du fait à l'aide des réactifs appropriés.

Le bleu de méthylène se présente sous l'aspect d'une poudre brunâtre, insipide, de faible densité.

Il est soluble dans l'eau dans la proportion de 5 pour 3. Il y produit une coloration bleue intense. Sa solution aqueuse ne doit pas se décolorer par l'ammoniaque.

Sa solubilité dans l'alcool et la glycérine est faible.

Son spectre d'absorption donne deux raies, l'une dans le rouge, l'autre dans le rouge orangé plus faible.

L'acide sulfurique concentré le dissout avec une coloration verte qui passe au bleu si on ajoute de l'eau.

Les agents réducteurs le décolorent ; mais par l'oxydation à l'air le corps primitif réparaît.

Le bleu de méthylène a fait sa première apparition à l'exposition universelle de 1878.

Sa puissance colorante et sa solubilité dans l'eau le firent immédiatement adopter comme réactif histo-chimique, et c'est avec son concours que R. Koch découvrit les bacilles de la tuberculose et du choléra.

Rien ne faisait prévoir l'emploi de cette substance en thérapeutique, lorsque Ehrlich, étudiant ses propriétés physiologiques, constata que des injections hypodermiques d'une solution de bleu de méthylène aux animaux vivants,

colorait en bleu les extrémités nerveuses périphériques. Il eut alors l'idée de le proposer comme analgésique.

Soit en France, soit à l'étranger, un grand nombre d'expérimentateurs le suivirent sur ce terrain, et renouvelèrent les essais qu'il avait entrepris sur ce sujet en collaboration avec Lippmann.

A peu près à la même époque, Ehrlich et Guttman reconnurent que cet agent exerçait une action manifeste sur la disparition des hématozoaires chez les paludiques, et faisait rétrocéder les manifestations fébriles de la malaria.

Les travaux cliniques ne tardèrent pas à se multiplier sur ce point et les résultats que l'on obtint furent très satisfaisants. Jusque tout dernièrement cette étude a été poursuivie avec enthousiasme, et toujours avec beaucoup de succès.

Enfin le professeur Stilling, de Strasbourg, faisant des recherches bactériologiques avec des couleurs d'aniline, estima que si les microorganismes fixaient vivement ces agents chimiques, on pouvait espérer atteindre leur vitalité, grâce à cette imprégnation. Il institua alors des expériences sur la puissance bactéricide de ces produits et, comme il l'avait prévu, obtint des effets antiseptiques.

Plusieurs médecins, imbus des mêmes principes, s'adressèrent à la série aromatique, soit dans la thérapeutique des maladies chirurgicales, soit dans le traitement des maladies infectieuses, et encore aujourd'hui beaucoup de praticiens en font usage.

CHAPITRE II

ACTION PHYSIOLOGIQUE.

Il a été fait une série d'expériences sur les animaux. Nous allons consigner ici les résultats obtenus.

A. *Action sur les animaux.*

Nous considérerons le médicament à deux points de vue : 1° de l'ingestion stomacale ; 2° de l'injection hypodermique.

1° Voie stomacale.

Chez les chiens, dans les trois heures qui suivent l'ingestion, des vomissements glaireux ou alimentaires surviennent, fortement teintés en bleu.

Chez les chiens et chez les cobayes, des fèces le plus souvent diarrhéiques, et également colorées en bleu se montrent pour persister une ou plusieurs fois vingt-quatre heures.

Au nombre des phénomènes qui relèvent de l'action générale du médicament, nous devons signaler la diminu-

tion sensible dans le volume quotidien des urines, un abattement et une prostration musculaire en rapport avec la dose absorbée.

En dehors de ces phénomènes, l'observation ne décèle rien d'anormal dans la manière d'être de ces animaux, pas d'hypothermie, peu ou pas de troubles respiratoires et circulatoires apparents.

C'est par des doses variant entre 2 et 5 décigrammes par kilogramme, chez les chiens, entre 3 et 4 décigrammes par kilogramme chez le cobaye que l'on obtenait ces effets.

La mort est survenue deux fois : 1° chez un cobaye qui en avait pris 8 décigrammes par kilogramme en deux jours; chez un chien qui avait atteint en un jour la dose de 545 milligrammes par kilogramme de poids du corps.

Par la voie stomacale, il semble donc que l'on n'atteint pas la dose toxique minimum, quand on fait ingérer à un animal, chien ou cobaye, 4 décigrammes de bleu de méthylène par kilogramme de poids du corps.

2° Voie sous-cutanée.

Quand le bleu est introduit par voie hypodermique, l'action locale se traduit quelquefois par une escharre.

Nous distinguerons, dans l'action générale du médicament, les effets produits lorsque la dose injectée est inférieure à 3 décigrammes par kilogramme, ou au contraire dépasse ces chiffres.

(a) Injection de moins de 3 décigrammes (Cobaye).

A cette dose, la mort ne se produit jamais, mais il survient des effets toxiques consistant en une fatigue musculaire immédiate, de l'anhélement, la rareté des mictions

et enfin la coloration bleue des urines et des fèces devenues diarrhéiques. La température centrale baisse à peine de quelques degrés, et le lendemain les animaux ne paraissent plus souffrir de cette intoxication aiguë.

(b) Injection de plus 3 décigrammes (Cobaye).

La mort survient toujours.

La dose toxique minimum du bleu injecté sous la peau est, pour les cobayes, de 3 décigrammes par kilogramme de poids du corps. Mais, intensité mise à part, les phénomènes musculaires et sensitifs dominent la scène.

Une demi-heure après l'injection, l'animal fléchit sur ses pattes, tombe sur le flanc, et ne peut se relever malgré les excitations les plus vives, excitations qu'il paraît du reste peu percevoir. Cet état ne fait que s'aggraver jusqu'à la mort qui peut survenir trois heures seulement après l'injection.

L'anurie est à peu près complète.

Les animaux morts de l'ingestion ou de l'injection du bleu de méthylène, présentent à l'autopsie les lésions essentielles suivantes :

Au point de la piqure il existe une coloration bleue intense du tissu cellulaire et des muscles voisins, sur un très large espace. La cavité péritonéale est également colorée en bleu.

Le sang est fluide, couleur chocolat, et donne au spectroscope les raies de la méthémoglobine. Il se coagule rapidement.

Le cœur est flasque, non coloré, rempli de caillots sanguins.

Le poumon présente quelques points d'atélectasie ; il n'existe pas de congestion généralisée.

Le foie est gorgé de sang ; les canaux biliaires présentent une aréole bleue. La vésicule contient un liquide à demi-fluide, de coloration bleue très foncée, ainsi que ses parois qui résistent au lavage.

Estomac. — Les régions du cardia et du pylore sont colorées en bleu.

Intestin. — Au fur et à mesure qu'on se rapproche du gros intestin, la coloration bleue devient plus intense. Les vaisseaux péritonéaux et mésentériques dessinent un réseau violacé.

Vessie. — Les parois en sont fortement colorées en bleu. Elle contient une urine légèrement verte.

Système glandulaire. — La substance rénale retient fortement la matière colorante, sauf les glomérules qui prennent une teinte rosée ou rouge. Le bleu de méthylène dissocie donc nettement la fonction glomérulaire de la fonction épithéliale. — La glande sous-maxillaire, la glande parotide et la glande lacrymale présentent une coloration beaucoup moins intense.

Les muscles de la langue, du cou, du larynx, du diaphragme sont fortement coloré en bleu.

Système nerveux. — L'encéphale et la moelle épinière présente aussi une coloration bleue, mais à la coupe on voit que ce sont seulement les méninges et la substance grise qui retiennent la matière colorante.

On peut conclure de ces expériences :

1° Que le bleu de méthylène est irritant pour la mu-

queuse digestive, puisqu'il produit des vomissements et de la diarrhée, lorsqu'il est ingéré à haute dose.

2° Qu'il a une action nocive sur le sang, car il transforme l'hémoglobine en méthémoglobine et par suite le rend impropre à la nutrition des tissus.

B. Action sur l'homme.

En étudiant l'action du bleu de méthylène sur l'homme, on est frappé de son passage rapide dans l'urine où il conserve ses propriétés tinctoriales. S'il y existe en quantité suffisante il donne à l'urine une coloration bleue, parfois bleu foncé s'il ne s'y trouve qu'en faible proportion, sa coloration se combine avec le jaune de l'urine pour former une couleur verte plus ou moins accentuée.

Quand on filtre l'urine on voit passer un liquide à peine teinté, tandis qu'à la surface du filtre on voit se déposer la matière bleue.

L'urine qui contient le bleu est presque toujours neutre, jamais alcaline ; elle ne décolore pas le papier de tournesol. Elle peut rester neutre même après la disparition de la couleur verte.

Quand l'urine des sujets traités est incolore, on peut mettre en évidence par un artifice la présence du bleu : il suffit d'acidifier avec l'acide acétique, et de chauffer dans une éprouvette.

L'élimination du médicament par les urines commence une demi-heure après l'ingestion et cesse seulement quatre jours après la dernière administration du bleu.

Les urines [qui, normalement, deviennent fortement septiques au contact de l'air, peuvent rester trois semaines et plus sans subir la fermentation ammoniacale, lorsqu'elles

sont colorées par le bleu de méthylène, et ne donnent pas de cultures lorsqu'on les ensemeince sur gélatine.

Wittaker signale un phénomène particulier qui peut avoir son intérêt au point de vue pratique : D'après cet auteur, il arrive quelquefois que les urines, étant redevenues normales, reprennent une teinte bleue quelques jours plus tard.

Voici l'explication qu'il donne à ce sujet : Le bleu de méthylène était resté cantonné dans un département du rein non perméable, et n'est éliminé que le jour où cette portion de la glande recommence à fonctionner : on pourrait peut-être tirer parti de ce fait en clinique, et reconnaître ainsi une lésion rénale restée ignorée jusque-là.

Deuxième partie

ETUDE THÉRAPEUTIQUE

Le bleu de méthylène fit son apparition en thérapeutique le jour où Ehrlich, expérimentant sur les animaux vivants, constata que, en injection sous la peau, il colorait en bleu les cylindres-axes des nerfs sensitifs périphériques.

Cette réaction histo-chimique inspira un certain nombre de tentatives thérapeutiques dont le succès ne répondit pas toujours aux espérances des médecins micrographes.

Les recherches, poursuivant leur cours, on se demanda si, étant donnée l'imprégnation des microorganismes par les couleurs d'aniline, on ne pouvait pas tirer un bénéfice de cette action.

Les idées continuant à évoluer, on chercha à se rendre compte si le processus fébrile ne serait pas influencé au même titre que l'élément infectieux dont l'action sur la

pyrexie est manifeste. Des essais furent tentés, notamment dans la tuberculose.

Enfin, parti de ce point départ, on songea que le paludisme dont la cause est essentiellement parasitaire devait être influencée favorablement par cet agent, surtout étant donné que le bleu de méthylène passe rapidement dans la circulation, et pouvait par cela même atteindre directement les plasmodies.

Nous resterons dans les limites de ce champ thérapeutique, et étudierons ce médicament à un triple point de vue :

- 1° Son action analgésique ;
- 2° Son emploi dans la malaria ;
- 3° Ses effets microbicides dans les maladies infectieuses et son action antipyrétique.

CHAPITRE I. — ACTION SUR LA DOULEUR.

En 1886, Ehrlich découvrit la coloration du cylindre-axe par le bleu de méthylène chez les animaux vivants ; voici dans quelles circonstances :

Il faisait vivre une grenouille dans une solution faible de bleu de méthylène que l'on renouvelait tous les jours. Au bout de huit jours, l'animal qui supportait d'ailleurs très bien ce changement d'état, prenait une teinte bleue très nette. Le bain était décoloré et le batracien fixait le bleu dans ses tissus.

Au moment où cette teinte bleue était manifeste, l'animal vivant était porté sous le microscope où on l'immobilisait.

Ehrlich vit alors dans les membranes interdigitales de cette grenouille tous les nerfs dessinés avec une admirable netteté : Fortement colorées en bleu, les cellules ganglionnaires montraient leur prolongement spinal seul coloré, et dans ces conditions l'auteur allemand a pu suivre sa terminaison en un réseau fin dont les mailles forment une enveloppe à la cellule.

Il a montré que le bleu se fixait sur les tissus les plus oxygénés, les nerfs gustatifs de la grenouille, par exemple, qui sont très exposés à l'action de l'air atmosphérique. Les tissus les moins saturés d'oxygène se comportent vis-à-vis du bleu comme des agents réducteurs et le décolorent. Le système nerveux, richement oxygéné, ne le réduit pas ; le foie le réduit incomplètement et prend une teinte verte.

Si, dans l'expérience du début, l'animal meurt sur la platine du microscope, toute la coloration se diffuse et le réseau nerveux, qui apparaissait magnifiquement coloré, s'efface aussitôt. C'est donc bien sur l'animal vivant seul que les nerfs présentent une couleur bleue sous l'influence de cet agent.

Cette affinité du bleu de méthylène pour le cylindre-axe de certains filets nerveux engagea Ehrlich à penser que cette réaction chimique avait une influence sur la nutrition intime du tissu nerveux et il éleva ce réactif à la dignité d'agent analgésique.

Dès 1890, il publia les résultats d'expériences qu'il avait faites sur les prisonniers de l'établissement pénitencier de Moabit, en insistant sur la pureté du produit qu'il avait employé, car d'après lui on rencontrerait souvent du chlorure de zinc dans le bleu de méthylène.

Il administra d'abord le médicament par la voie hypodermique en solution à 2 o/o. Il injectait de 0,01 à 0,04 centimètres cubes de la solution, soit 0,02 à 0,08 centigrammes de bleu. Puis, voulant élever les doses, il le donna en capsules de gélatine de 0,10 centigrammes, et en prescrivit de 1 à 5 par jour à l'intérieur.

Le médicament agissait au bout de 2 heures et son effet se prolongeait 6 à 8 heures.

Les injections ne furent jamais douloureuses, et sauf un léger empâtement qui persista quelques jours, il ne se produisit aucune réaction locale.

L'usage, même prolongé, ne présenta aucun inconvénient : l'appétit, l'état du pouls et les forces ne subirent aucune modification fâcheuse. Sur 40 cas, il n'y eut des vomissements que chez un cardiaque et un malade atteint de gastrite.

Ehrlich prétend avoir obtenu des succès merveilleux dans toutes les affections locales douloureuses, ainsi que dans le rhumatisme. En revanche, les douleurs ostéocopes de la syphilis, l'ulcère rond, la neurasthénie ne retirèrent aucun bénéfice de cette médication.

Il signale aussi deux cas de migraine angiospastique, dont l'un a été guéri, l'autre amélioré.

Un an plus tard, un agrégé à la faculté de Lille, M. Combemale, rapporte quelques observations d'affections douloureuses traitées par ce moyen :

A l'intérieur, il employait des doses ne dépassant pas 0,20 centigrammes ; il les donnait en pilules d'après cette formule :

Bleu de méthylène . .	} <i>ââ</i> 10 centigr.
Poudre de guimauve . .	
Extrait de gentiane . .	

En injections hypodermiques, il n'alla jamais au-delà de 0,08 centigrammes par jour.

Sur neuf observations ayant trait à des névralgies scia-

tique ou intercostale, on obtint toujours la guérison ; mais la céphalée lorsqu'elle existait n'a jamais diminué, quelquefois même elle est devenue plus intense. Toutes ces névralgies étaient liées à la tuberculose, à l'arthritisme ou au saturnisme.

Chez deux hystériques, on n'eut aucun résultat.

Dans les névrites, quelle que soit leur forme (sciatique, radiculaire), quelle que fût leur nature, les douleurs furent toujours amendées, quelquefois même guéries.

Les malades en traitement ne présentèrent aucun accident, ni inconvénient.

Dans le courant de la même année, Piotrowski, médecin de Lemberg, faisait une communication à la Société de biologie sur le même sujet. Il avait traité par le bleu de méthylène dix malades atteints d'affections douloureuses : rhumatisme polyarticulaire, lumbago, sciatique, névralgies diverses.

Plusieurs fois le remède provoqua de la fièvre. Toujours il déterminait des troubles gastriques (sensation de pesanteur, vomissements).

En injections sous la peau, on avait des tumeurs douloureuses, persistantes avec rougeur et chaleur.

Constamment, sauf dans un cas, les douleurs préexistantes furent exaspérées.

Un médecin allemand, Immerwahr, frappé des beaux succès obtenus par Ehrlich, étudia à son tour l'action du bleu de méthylène.

Contrairement à ce qu'avait dit Ehrlich, il n'obtint aucun soulagement dans la sciatique ; il n'y avait même pas une accalmie passagère. Mais deux cas de névralgie du

trijumeau rétrocedèrent sous l'influence de cette médication, et dans trois cas de migraine angiospastique la douleur disparut complètement; il en fut de même d'une céphalalgie causée par des excès alcooliques. Il signale également un rhumatisme articulaire et un herpès Zoster qui furent guéris en peu de jours.

Cet auteur ne parle d'aucun inconvénient chez ses malades.

M. Galliard, médecin des hôpitaux de Paris, publia en 1891 les résultats qu'il avait obtenus avec ce médicament chez des malades qu'il avait traités à l'hôpital Laënnec.

A la dose de 0,40 à 0,80 centigrammes, sur neuf malades qui prirent du bleu, il enregistra une guérison de névralgie du trijumeau, et l'amélioration d'une céphalée d'origine tuberculeuse (au détriment de l'appétit), ainsi que d'un rhumatisme articulaire. Sur les sept autres malades atteints de névralgies diverses, d'arthralgie, de gastralgie, l'insuccès fut absolu, et l'état général fut fortement ébranlé.

Le volume des urines ne diminua jamais, quelquefois même il augmenta dans de faibles proportions.

Après l'ingestion d'une dose faible (0,10 à 0,20 centigrammes) il se produisit du malaise gastrique avec goût désagréable à la bouche, des nausées, des vomissements. L'inappétence persista quelquefois plusieurs jours.

Il y eut en outre à noter du prurit, de la cuisson uréthrale, du prurit vulvaire, enfin dans peu de cas une albuminurie passagère.

A la dose de 0,40 à 0,60 centigrammes, il y eut des

vertiges, des nausées, des vomissements, du ténesme vésical fort pénible, de la pollakiurie, de la diarrhée.

Nous-même avons administré ce médicament à cinq malades présentant des phénomènes douloureux d'origines diverses. (Tabes, myélite transverse, neurasthénie, céphalée syphilitique, céphalée d'origine tuberculeuse). Nous avons vu chez une femme de la céphalée syphilitique, sur laquelle l'iode de potassium n'avait donné aucun résultat, disparaître en quelques jours, grâce à la dose quotidienne de 0,30 centigrammes de bleu de méthylène. Ayant interrompu la médication quelque temps, parce qu'elle fatiguait la malade, nous l'avons reprise ensuite pendant neuf jours, sans qu'il se produisît d'inconvénients, et quand elle a quitté l'hôpital, cette femme allait bien.

Dans les autres cas, le médicament a produit des effets incertains, et de plus a occasionné presque toujours des accidents tels que l'on n'a pu en continuer l'usage. Le remède était pire que le mal.

A la dose de 0,30 centigrammes à un gramme nous avons vu apparaître du côté des voies urinaires du ténesme vésical, de l'oligurie, de la pollakiurie, des douleurs pendant la miction. De leur côté les voies digestives ont été très éprouvées : il y a eu souvent de la perte de l'appétit, des nausées, des vomissements, des crampes d'estomac, des coliques, de la diarrhée. Enfin nous avons vu souvent les malades accuser de la céphalée et de la prostration des forces.

Nous avons fait à deux de nos malades (tabes, myélite) des injections hypodermiques avec une solution de bleu de méthylène à 2 o/o. Si le tabétique n'a rien présenté de spé-

cial au lieu de la piqure, il y a eu chez son voisin de la rougeur, du gonflement, de la douleur aux points où étaient faites les injections, et de plus il y a eu de la raideur du bras et du membre inférieur dans lesquels la substance avait été injectée.

En somme nous estimons que, comme médicament nervin, le bleu de méthylène ne vaut pas les autres analgésiques tels que l'antipyrine et la morphine.

Evidemment il a sur l'antipyrine l'avantage de s'employer à dose moindre et d'être moins cher, mais ce sont là, il faut l'avouer, des raisons qui n'ont pas grand poids. De plus il présente des inconvénients considérables que ne présente pas l'antipyrine, et enfin il a le grand tort d'agir très tardivement, de ne donner souvent aucun résultat.

Pour ce qui est de la morphine, c'est un médicament trop précieux pour qu'on puisse le mettre en balance avec le bleu de méthylène. En effet, si elle est très toxique et produit l'accoutumance, elle a une supériorité énorme, parce qu'elle agit vite et ne manque jamais de produire un effet calmant. Le bleu de méthylène pourra peut-être quelquefois lui servir d'adjuvant pour prolonger l'action peu durable de la morphine. Quoi qu'il en soit, on devra toujours tâter la sensibilité du malade, car il semble y avoir des organismes absolument rebelles à ce médicament.

D'après le petit nombre d'observations cliniques que nous possédons, nous croyons devoir faire remarquer que l'intolérance a paru surtout se montrer lorsque les voies digestives étaient déjà lésées. Le mauvais état de l'estomac et de l'intestin sera donc une contre-indication à l'emploi de ce médicament.

Nous ajouterons que, vu la diminution possible des urines, on devra s'abstenir de l'administrer lorsque il y aura de l'oligurie.

D'une façon générale, nous pensons que le bleu de méthylène peut rendre quelques services contre le phénomène douleurs dans certains cas indéterminés ; mais à notre avis on ne doit y avoir recours que lorsque toute la série des autres analgésiques aura été épuisée.

CHAPITRE II. — PALUDISME.

Le traitement de la malaria semble être entré dans une voie de progrès le jour où l'on a reconnu au bleu de méthylène son action destructive sur les hématozoaires.

Le point de départ des investigation sur ce sujet nous est encore venu d'Allemagne : Ehrlich et Guttman, en faisant agir du sérum coloré par le bleu de méthylène sur le sang des paludiques, remarquèrent que non seulement les plasmodies se coloraient dans les préparations sèches de sang, mais encore dans le sang frais et vivant.

M. Laveran, dont la compétence est certainement incontestable en la matière, vint un peu plus tard infirmer ces expériences. Il prétendit que non seulement les plasmodies n'étaient pas colorées par le bleu de méthylène, mais que bien plus, leur nombre ne diminuait pas sous l'influence de ce médicament : Il apportait à l'appui de ses arguments plusieurs recherches qu'il avait faites sur les hématozoaires des oiseaux et deux observations qui, sans doute prouvent l'inefficacité du bleu dans quelques cas, mais sont loin de faire son procès, car il existe dans la science un grand

nombre de faits très probants qui semblent montrer que M. Laveran était tombé sur des cas malheureux.

Quoi qu'il en soit, Ehrlich et Guttman enregistèrent deux succès dans deux cas aigus, l'un de fièvre quotidienne, l'autre de fièvre tierce.

Les doses quotidiennes variaient entre 0,40 et 0,70 centigrammes administrés par fractions de 0,10 centigrammes, en commençant une heure avant le moment où la fièvre atteignait son fastigium. On lui adjoignait de la poudre de noix muscade qui atténue ou fait disparaître le ténésme vésical produit par ce médicament.

Dès le lendemain la fièvre tomba ; au bout de deux jours on constatait l'absence de plasmodies dans le sang. La splénomégalie, l'hépatomégalie disparurent rapidement et l'état général du malade s'améliora très vite.

Le traitement était continué sept à huit jours après la disparition des plasmodies.

Les malades ne signalèrent aucun inconvénient.

Des résultats aussi beaux ne tardèrent pas à être annoncés un peu partout.

En Italie, Mya administra avec succès cette substance, à neuf malades, en traitement à l'hôpital de Sienne, atteints de diverses formes de malaria. Il conclut qu'elle avait une action manifeste sur la fièvre paludéenne, mais que l'usage en devait être continué pendant une quinzaine de jours après la guérison. Souvent il se produisit de la gastralgie, de la strangurie et autres grands maux.

En 1891, le docteur Wittacker publiait un cas d'accidents paludéens guéris par ce traitement : Une dame présentait une gastralgie périodique revenant la nuit et

empêchant tout sommeil ; le sulfate de quinine à haute dose avait été sans action. En quelques jours, le bleu à la dose de 30 centigrammes, puis de 0,20 centigrammes par jour fit disparaître ces accidents, et du même coup l'insomnie.

La vogue du médicament grandissait avec ses succès : Un an plus tard, deux marseillais, M.M. Boinet et Trintignan, rapportaient plusieurs cures à son actif dans plusieurs cas d'invasion récente où le sulfate de quinine, le salol avaient complètement échoué. La cachexie palustre avait été souvent aussi améliorée.

Les auteurs employaient des doses de 0,40 à 0,60 centigrammes par jour ; ils avaient cependant atteint 3 grammes dans une circonstance. Il n'y eut jamais aucun inconvénient.

La même année, un chef de clinique à l'Ecole de Marseille, M. Bourdillon, présentait trois cas de paludisme dont un ancien, qui avaient été guéris très vite grâce à ce moyen. L'accès manqua ou avorta dès le lendemain de la première prise. Tous les phénomènes fébriles ou autres ont disparu et l'état général a été fort favorablement modifié. Cependant la convalescence s'établissait beaucoup plus lentement que par la médication quinique, et l'anémie fut toujours très persistante.

Il faut encore signaler les docteurs Thayer et Fereira, comme s'étant occupés sérieusement de cette question.

Le premier traita à Johns-Hopkins-Hospital neuf cas de malaria : A la dose de 0,60 centigrammes continués pendant les 15 jours qui suivirent la disparition des accidents,

il vit les cas de date récente guérir en peu de temps, et les cas anciens s'améliorer.

Il se produisit parfois du ténesme vésical dont la noix muscade eut facilement raison.

Le docteur Fereira, de Rio-de-Janeiro a expérimenté sur un grand nombre d'enfants atteints de malaria, et a vu le bleu faire merveille :

Les formes les plus variées du paludisme aigu dont quelques-unes avaient résisté à la quinine, cédèrent en quelques jours, et d'une façon définitive, sous l'influence de cette médication.

Les petits malades dont l'âge variait de cinq mois à cinq ans absorbaient des doses variant entre 0,20 et 0,40 centigrammes, soit dans une potion, soit dans une demi-tasse de café. Il n'y eut jamais aucun signe d'intolérance:

Enfin il y a lieu de citer le succès du bleu dans trois cas de fièvre larvée sur 30 cas de paludisme soigné par M. Kasem-Beck. Dans l'un il s'agissait d'accès de douleurs siégeant dans les globes oculaires et accompagnés, pendant la durée du paroxysme, de symptômes inflammatoires du côté de la sclérotique, de la cornée et de l'iris ; la maladie durait depuis 5 ans. La quinine, efficace d'abord devint bientôt impuissante : le bleu procura la guérison en deux jours. Chez les deux autres malades une névralgie du trijumeau, et des accès quotidiens de céphalalgie disparurent également.

M. le professeur Marfan nous a dit avoir réussi à faire tomber la fièvre chez un paludique, grâce à des doses journalières de 0,20 à 0,30 centigrammes.

Si on compare ces résultats, on voit qu'ils offrent une

concordance parfaite et que les auteurs sont unanimes à louer les bons effets du médicament en particulier quand la maladie est de date récente.

Notre expérience personnelle ne nous permet pas de juger la question. Nous laissons à une voix plus autorisée que la nôtre le soin de se prononcer sur ce petit point de thérapeutique.

D'après l'étude des faits, nous croyons être autorisé à dire que certainement le bleu de méthylène ne remplacera pas la quinine, mais qu'il pourra trouver son emploi lorsque cette dernière sera impuissante ou bien lorsque son usage devra être prolongé pour obtenir la guérison. Ceci est surtout vrai pour les enfants, chez lesquels la quinine serait, à la longue, la source de désordres organiques graves.

CHAPITRE III. — MALADIES MICROBIENNES.

Des expériences nombreuses ont été faites sur le pouvoir antiseptique des couleurs d'aniline, sous l'impulsion des travaux du professeur Stilling, de Strasbourg.

Le bleu de métylène n'a pas donné lieu à de nombreuses études sous ce rapport, néanmoins nous avons trouvé à ce sujet les recherches de MM. Hugonneng et Eraud, que nous reproduisons ici :

1° On ensemence deux ballons, l'un avec la bactériidie charbonneuse, l'autre avec le gonocoque. Le premier a reçu 15 gouttes d'une solution de bleu à 2 ‰, soit 0,0015, le second une dose double.

Ces ballons, mis à l'étuve, n'ont donné lieu à aucune culture, ce qui a été contrôlé par l'examen micrographique et l'ensemencement de la matière stérilisée.

2° Une culture de *staphylococcus pyogenes aureus* est mise en contact pendant six heures avec 8 à 9 gouttes d'une solution de bleu à 2 ‰, soit 0,0008 et injectée ensuite à un cobaye. Il se produit un empâtement douloureux au lieu de la piqûre, mais pas de suppuration, alors que la

même culture non stérilisée avait produit un abcès chez un cobaye à qui on l'avait injectée sous la peau.

3° Une autre culture de staphylococcus datant de 48 heures est mise en contact avec 15 gouttes d'une solution à 2 ‰, soit 0,0015. En injection à un cobaye, elle provoque la formation d'un noyau douloureux à la pression, sans suppuration.

L'examen microscopique des cultures montre les microbes fortement colorés, mais jouissant de leurs mouvements propres, même au bout de trois à quatre jours.

C'est une simple fixation chimique : la vitalité des microbes, après un contact peu prolongé de la solution faible, n'est pas atteinte.

4° Trois ballons de culture (charbon, gonococcus, staphylococcus) ont été additionnés de 30 gouttes et de solution de bleu à 2 ‰.

Au bout de vingt-quatre heures de contact, on ensemenche des ballons neufs avec ces cultures et on obtient une culture nouvelle.

Il résulte de ces expériences que :

1° Le bleu de méthylène paraît s'opposer au développement de la bactérie charbonneuse, du gonococcus et du staphylococcus aureus.

2° Il semble atténuer la virulence de ces microbes, sans atteindre leur vitalité, au moins quand la solution est faible et le contact peu prolongé. Mais si le contact se prolonge et que la solution se concentre, la vitalité du microbe semble frappée.

En regard de ces faits, il convient de dire que M. Piliot, étudiant cette substance colorante, a constaté que, un

certain nombre de microbes saprogènes, loin d'être détruits par le bleu de méthylène en solution très forte et souvent renouvelée, fixent la substance colorante qu'ils réduisent sous forme de grains noirs.

Il semblerait donc que, comme antiseptique, le bleu de méthylène ait une certaine action sur le développement de certains microbes, et, au contraire, soit sans influence sur d'autres. Il y aurait donc lieu de déterminer quels sont les micro-organismes dont la vitalité est atteinte par cet agent.

Les observations cliniques sur ce point sont peu nombreuses, nous en ferons une brève mention.

Voies génito-urinaires. — Tout d'abord on fut frappé de ce fait que les urines des malades qui avaient pris du bleu restaient fort longtemps sans subir la fermentation ammoniacale. Des cultures ayant été faites sur gélatine avec des venins datant de trois semaines, ne donnèrent lieu à aucune colonie.

Partant de là, on songea que les maladies infectieuses des voies urinaires pouvaient être influencées favorablement par le passage prolongé d'urines chargées de ce médicament. D'autre part, cette matière étant excessivement diffusible et s'éliminant en quatre jours seulement, de petites doses suffisaient pour assurer l'asepsie continue des voies urinaires.

Le médicament a été donné à l'intérieur dans la cystite, la pyélite, la prostatite (Wittaker, Max Eisshorn) à la dose de 0,05 à 0,10 centigrammes par jour. On n'a eu qu'à se louer de ses effets.

Wittaker, de Cincinnati, rappelle le fait d'un homme atteint d'exstrophie de la vessie, présentant des accès pé-

riodiques de fièvre qui duraient de un à trois mois et résistaient à toute espèce de médication. La muqueuse vésicale était recouverte de dépôts et d'incrustations, et malgré les plus extrêmes soins de propreté, les urines dégageaient une odeur fétide.

On donna du bleu de méthylène en capsules à la dose de deux grains (environ 0,12 centigrammes) toute les deux heures. L'état local fut modifié favorablement d'une façon rapide; la fièvre disparut au bout de deux jours et le malade put reprendre ses occupations la semaine suivante.

En continuant l'usage du médicament à la dose de deux grains trois fois par jour, l'état du malade fut très amélioré, du moins pendant trois mois.

Un nouvel accès de fièvre survenu à la suite d'un excès de table disparut en vingt-quatre heures par le traitement primitif. Il n'y eut jamais à signaler d'irritation vésicale.

On a aussi donné le bleu dans l'albuminurie aiguë (Netschajeff). Trois cas furent améliorés par des doses de un demi-grain (environ 0,03 centigrammes) trois fois par jour. La diurèse se produisait invariablement le second jour, et un mieux général à tous égards. La guérison complète avait lieu du 5^e au 18^e jour.

La diurèse semble résulter de l'action bactéricide du médicament, car dans un cas d'hydropisie cardiaque, on n'a pas eu de diurèse; il en fut de même dans une ascite d'origine hépatique.

Les médecins français ne voulurent pas rester en arrière et dans une communication à la Société de Biologie en 1893, M. Boinet, de Marseille, présenta plusieurs obser-

tions de blennorrhagie traitées par le bleu de méthylène intus et extra :

1° Une blennorrhagie intense fut guérie en huit jours par l'administration à l'intérieur de 0,30 centigrammes de bleu par jour.

2° Un cas de blennorrhagie rebelle, ayant résisté aux autres moyens de traitement, rétrocéde en dix jours, avec des doses variant entre 0,05 et 0,50 centigrammes par jour.

3° Un écoulement blennorrhagique abondant, datant de un an, accompagné d'érections douloureuses disparut en deux jours par l'administration de 0,50 centigr. par jour, à l'intérieur, et des injections uréthrales avec une solution de bleu saturée. Les injections ne furent jamais douloureuses.

4° Une blennorrhagie rebelle ayant résisté aux injections des trois sulfates, au nitrate d'argent, au sublimé, fut guérie rapidement par des injections de bleu de méthylène, et l'administration des balsamiques à l'intérieur.

5° Deux cas de blennorrhée, dont l'un datait de deux ans, l'autre de plusieurs mois, qui n'avaient pu être enrayés par les moyens ordinaires, furent modifiés favorablement en quelques jours, et la guérison se maintint.

Par contre, les essais échouèrent complètement dans le rhumatisme blennorrhagique.

Comme on le voit, les résultats obtenus sont très encourageants, et les affections des voies urinaires peuvent souvent bénéficier de cette médication.

Tuberculose. — Dès que ce remède eût fait son apparition en thérapeutique, les recherches se multiplièrent et

on se demanda si on pouvait en attendre quelque action sur le bacille de Koch.

Le docteur Althen, de Wiesbaden, prétendit que le bleu de méthylène, inefficace à la période des cavernes, lui avait donné des résultats à la phase d'induration.

Wittaker rapporte qu'il s'en était bien trouvé dans plusieurs cas de bronchite tuberculeuse, où il l'avait donné en inhalations.

Dans une communication orale, M. le professeur agrégé Marfan nous a dit avoir employé le bleu chez un paludique tuberculeux : les phénomènes fébriles ne furent amenés en aucune façon.

Nous avons fait quelques recherches sur ce sujet, mais surtout au point de vue de l'élément fébrile : à l'instigation de M. le professeur agrégé Gilbert, on prenait de deux heures en deux heures la température chez un tuberculeux (Obs. V); on mit un suppositoire contenant 0,50 centigrammes de bleu à dix heures du matin : la courbe thermique a continué son ascension; on recommença le lendemain, à la même heure; tout comme la veille, la fièvre suivit son cours. Chez cette femme, l'appétit, déjà bien minime, fut encore diminué et elle éprouva des coliques violentes. Ceci nous décida à supprimer le bleu.

Dès le lendemain du jour où on avait appliqué le premier suppositoire, les urines étaient bleues. Leur volume était resté le même. Il y avait du ténesme, de la pollakiurie, une sensation de brûlure dans l'urèthre pendant les mictions. La coloration bleue des urines persista plusieurs jours après la suppression du médicament.

Chez notre second malade (Obs. VI), pendant deux jours

de suite, on donne 0,50 centigrammes à l'intérieur, à 2 heures de l'après-midi. Le premier jour la température ne monte pas aussi haut que les jours précédents, mais il est à remarquer qu'elle descendait au moment où on a administré le médicament. Le deuxième jour la courbe thermique suit sa marche habituelle.

De la gastralgie et des vomissements de matières colorées en bleu se produisent dès le premier jour. Le deuxième jour l'état est pire. Nous voyons là une indication à la suppression du médicament.

Dans une céphalée d'origine tuberculeuse, nous n'obtenons aucun résultat.

Ces essais nous paraissent démontrer d'une façon nette que ce médicament doit être rejeté dans le traitement de la tuberculose. En effet, il a une influence des plus funestes sur la nutrition générale, qui est déjà bien chancelante, et on ne peut en attendre que des mécomptes, sinon des méfaits.

Diphthérie. — Les qualités antiseptiques du bleu de méthylène, joints à son extrême diffusibilité, l'ont fait employer dans le traitement de la diphthérie. « Il disparaît dans les muqueuses comme l'eau dans le sable » (Wittaker); on pouvait donc espérer atteindre le bacille de Lœffler, grâce à la pénétration de la substance dans les profondeurs de la muqueuse à travers la fausse membrane.

En 1891, un médecin allemand, M. Beyer, traita avec succès par ce moyen, 50 cas d'angine diphthérique chez les enfants. Il employait un mélange de bleu de méthylène et de sucre pulvérisé, dans les proportions de 2 pour 98.

Le malade étant dans la position horizontale, on abaisse

la langue, puis on insuffle sur les parties malades de 0,25 à 0,50 du mélange toutes les deux heures. Il conseille d'éviter que le malade ne relève trop rapidement la tête, ouvre la bouche et crache. Il ne doit prendre pendant 10 à 15 minutes avant et après l'insufflation, ni boisson ni nourriture.

Dans aucun des cas ainsi traités, l'affection n'eut pas de tendance à se diffuser vers le nez et la gorge.

Les résultats n'étaient pas aussi favorables quand le nez et la gorge étaient envahis au début, cependant, même dans ces cas-là, ce traitement a paru meilleur que les autres,

Tout dernièrement, M. le docteur Kasem-Beck, de Kazan, a vu le bleu de méthylène donner d'excellents résultats dans 14 cas d'angine diphthéritique.

Il se servait de la solution suivante :

Bleu de méthylène	2 grammes.
Eau distillée	18 —

Avec ce liquide, il badigeonnait les parties atteintes deux ou trois fois par jour au moyen d'un petit tampon d'ouate, ce qui donnait aux fausses membranes une coloration bleu foncé. Le malade s'abstenait de se gargariser pendant un certain temps après chaque badigeonnage. Pour hâter le détachement des fausses membranes on faisait prendre 0,003 à 0,005 milligr. de chlorhydrate de pilocarpine, trois fois par jour.

Sous l'influence de ce traitement, M. Kasem-Beck a toujours vu la température redescendre à son niveau normal au bout de 24 heures, en moyenne, plus rarement au bout de deux ou trois jours. Bientôt après les membranes diph-

téritiques prenaient une coloration bleue ou verdâtre, ce qui indique qu'une partie du médicament pénètre dans le sang. Comme il se pourrait que cette absorption du bleu ait joué un certain rôle dans l'effet du médicament, M. Kassem-Beck pense qu'il serait bon d'associer l'usage interne à l'administration locale.

Les 14 malades ont guéri; chez 4 d'entre eux seulement il y a eu des paralysies postdiphthéritiques, qui ont disparu en deux semaines.

On ne peut constater qu'avec joie ces excellents résultats, et l'arsenal thérapeutique se sera enrichi d'un médicament de premier ordre, si son action sur la diphtérie est aussi favorable que le disent les auteurs que nous venons de citer.

Nous ne voulons pas quitter cette question, sans dire un mot d'une pratique dont s'est servi M. le professeur Marfan, dans le traitement de l'angine diphthéritique :

Il n'a pas employé le bleu de méthylène comme topique, mais a mis à profit son pouvoir colorant. Il l'incorporait au vernis phéniqué qu'il applique sur les fausses membranes, de façon à mettre en évidence cette pellicule incolore par elle-même, et de pouvoir ainsi s'assurer pendant combien de temps elle restait en place.

CHAPITRE IV. — POSOLOGIE.

Les doses moyennes que l'on a employées ont varié entre 0,10 centigrammes et 1 gramme. On devra, croyons-nous, rester dans ces limites et n'atteindre deux grammes ou trois grammes que dans les formes graves du paludisme.

Nous pensons qu'il est bon de ne pas donner du premier coup des doses massives : Il convient de tâter la sensibilité des malades, car il existe des idiosyncrasies pour ce médicament. On pourra commencer par 0,20 à 0,30 centigrammes qu'on donnera par fractions et on atteindra sans danger un gramme chez les adultes.

Les enfants en prendront de 0,25 à 0,50 centigrammes dans les 24 heures. Les doses devront être proportionnées à l'âge de l'enfant, à la gravité et à l'opiniâtreté de la maladie.

En injections hypodermiques, il sera prudent de ne pas dépasser 0,08 à 10 centigrammes, car ce mode d'administration paraît accroître considérablement l'activité de ce médicament.

A l'intérieur on le donnera de préférence en cachets. On

pourra employer la formule suivante où la noix muscade est associée au bleu pour combattre le ténésme vésical.

Bleu de méthylène. 0,10 centigrammes.

Poudre de noix muscade. 0,20 centigrammes.

(Kasem-Beck.)

Pour un cachet.

Il sera commode de placer un suppositoire, quand il existera une grande intolérance de l'estomac, — cette forme nous paraît convenir aux enfants, qui ne sauraient avaler un cachet. On peut, il est vrai, le donner en potion, mais l'inconvénient de la coloration apparaît ici, et doit être considéré.

Les injections hypodermiques seront faites profondément : l'on évitera aussi les escharres qui ont parfois été signalées. Nous n'en avons jamais eu chez nos malades.

La solution destinée aux injections antibleunorrhagiques sera aussi concentrée que l'on voudra (on l'a employée à saturation), car le bleu de méthylène n'est ni irritant ni douloureux pour le canal de l'urèthre. Les auteurs conseillent de répéter les injections 10 à 15 fois par jour : c'est là une des conditions de succès.

Quant à son emploi comme topique, on aura recours soit à des badigeonnages avec une solution plus ou moins forte, soit à l'insufflation de la poudre elle-même *in loco dolenti*.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

Céphalée syphilitique.

Andrée L., couturière, entrée le 15 mai 1893, salle Claude-Bernard, lit n° 30, dans le service de M. le docteur Gilbert, se plaignant de céphalée persistante à exaspération nocturne.

Antécédents héréditaires. — Père mort d'affection pulmonaire.

Antécédents personnels. — En interrogeant, on apprend qu'à la fin du mois de février 1893, elle a eu de la laryngite et elle a perdu des cheveux. Fin mars : roséole. Elle a eu également de l'arthralgie pendant longtemps ; elle a remarqué qu'elle mouchait des croûtes sanguinolentes. On porte le diagnostic le syphilis. Aujourd'hui, il ne reste pas trace de ces accidents, et on trouve seulement une chaîne de petits ganglions durs et indolores le long de la nuque.

La malade se sent un peu affaiblie, mais, néanmoins, elle a bon appétit, et, sans la céphalée qui l'empêche de dormir, elle ne se plaindrait pas trop.

Urines. — Ne contiennent pas d'albumine.

Aucune maladie antérieure. La malade dit seulement que depuis qu'elle est réglée, elle a eu souvent des migraines.

A son entrée à l'hôpital, on lui donne de l'iodure de potassium à la dose de 2 grammes et du protoiodure de mercure, une pilule par jour. Ce traitement n'améliore en rien son état, il semble même que la céphalalgie devient plus intense. On suspend la médication iodurée, en continuant le mercure.

Le 13 juin, on lui administre 0,20 centigrammes de bleu de méthylène en deux paquets, qu'on fait prendre dans du pain azyme, l'un à 4 heures, l'autre à 7 heures du soir.

14 juin. La malade dit avoir mieux dormi que les nuits précédentes et souffrir un peu moins de la tête. Les urines sont d'une couleur bleu foncé, de volume normal, sans albumine. Il y a seulement de la pollakiurie.

15 juin. On donne de nouveau 0,20 centigrammes de bleu de méthylène : même état, rien à signaler.

16 juin. Idem.

17 juin. La malade accuse un mieux très sensible. Elle dort bien.

18 juin. La malade se plaint de crampes d'estomac et de nausées. La céphalée n'a pas reparu.

Du 19 au 23 juin. On suspend le bleu de méthylène; on lui donne seulement du mercure. Le bien-être persiste. Les urines sont bleues jusqu'au 22 juin.

24 juin. La malade a souffert de la tête, hier au soir; on

lui donne 0,50 centigrammes de bleu de méthylène en deux fois, à 5 heures et à 7 heures et demie du soir.

25 juin. Cette médication a fait disparaître la céphalée. Il n'y a aucun inconvénient à signaler. Les urines sont de couleur bleu foncé; pas d'albumine ni de sucre.

La miction est normale; pas de ténesme ni de douleur en urinant.

26 juin. 0,50 centigrammes de bleu de méthylène. Même état.

27 juin. *Idem.*

28 juin. On lui donne hier de l'iodure de potassium; nausées, gastralgie, épiphora, réapparition de la céphalée. Elle n'a pas dormi la nuit. 0,50 centigrammes de bleu de méthylène; suppression de l'iodure de potassium.

29 juin. La malade a dormi, le mal de tête a disparu. 0,25 centigrammes de bleu de méthylène.

30 juin. La malade va bien. On suspend le bleu. Elle sort le 4 juillet, bien portante.

OBSERVATION II.

Gastralgie chez un neurasthénique.

Hippolyte P., âgé de 41 ans, marbrier, entré dans le service de M. le docteur Gilbert le 15 mai 1893, salle La Rochefoucauld.

Antécédents héréditaires. — Mère migraineuse, hémorroïdaire, morte d'accident.

Père asthmatique. A deux frères dont l'un est bien portant, l'autre présente des phénomènes nerveux qui n'ont rien de bien caractérisé; son caractère est bizarre; il ressent des douleurs vagues.

Antécédents personnels. — Le malade, avant son entrée à l'hôpital, avait eu une entérite chronique. Il demande son admission pour douleurs rebelles au creux épigastrique l'empêchant de se nourrir. Les douleurs ne reviennent pas à heure fixe, elles sont essentiellement inconstantes. Le malade a faim mais il ne mange pas, car l'ingestion des aliments aggrave ses douleurs d'estomac. L'exploration de l'estomac et de l'abdomen ne révèle aucune tumeur. Il a beaucoup maigri depuis quelque temps et présente un facies terreux, les yeux caves.

Il est abattu, d'un caractère triste. Le malade accuse des douleurs généralisées qui se déplacent constamment.

Il n'existe des troubles ni de la marche, ni de la parole; œil: a quelquefois comme un brouillard devant les yeux.

Le réflexe patellaire est conservé. Il y a eu seulement un changement très marqué du caractère depuis le début de ces phénomènes douloureux qui remonte à un an.

Urines. — Pas d'albumine.

En interrogeant le malade, on apprend qu'il a eu des peines morales et des chagrins de famille quelque temps avant l'apparition des phénomènes actuels.

On ne peut attribuer son état qu'à la neurasthénie; d'ailleurs, les antécédents héréditaires du malade autorisent ce diagnostic.

Pour calmer ses douleurs, on lui a donné à plusieurs reprises de l'antipyrine; mais il n'y a eu qu'un mieux passager et peu sensible.

14 juin. On lui donne 0,50 centigrammes de bleu de méthylène en deux fois, dans du pain azyme. Après chaque prise, ses douleurs se calment, mais il se produit une diarrhée accompagnée de coliques, de nausées.

Le malade va à la selle un grand nombre de fois dans la nuit. Les urines sont bleues. Le malade qui urinait auparavant 1,500 grammes d'urine, voit le taux de ses urines tomber à 1,200 grammes. En même temps, il éprouve du ténésme vésical, de la pollakiurie. Les selles sont bleues.

15 juin. Le malade est très abattu; il demande à ce qu'on lui supprime ce médicament. Jusqu'au 20 juin on suspend le bleu de méthylène.

Dans l'intervalle, les douleurs persistent comme auparavant; elles semblent même exaspérées depuis l'ingestion de ce médicament. Les urines restent bleues jusqu'au 19 juin; à la fin elles présentent une teinte légèrement verte.

20 juin. Administration de bleu de méthylène à 4 heures de l'après-midi. Les phénomènes gastriques ne se reproduisent pas.

Le volume des urines est diminué. Pas d'albumine.

La nuit a été meilleure que d'habitude. L'estomac est toujours rebelle à la digestion des aliments; on ne donne que du lait.

Du 20 au 25 juin. On continue le médicament dont on porte la dose progressivement à 0,50 centigrammes (2 prises) et à 1 gramme (4 prises) par jour. Le malade prend ces cachets au moment où les douleurs sont le plus fortes.

Par cela même, les prises n'ont rien de fixe, car les douleurs ne se produisent jamais à la même heure deux jours de suite et n'ont rien de régulier dans leur apparition.

Il éprouve du soulagement après l'ingestion de chaque cachet. Le malade accuse toujours du ténésme, de la polakiurie et aussi un peu de diarrhée.

On constate que le volume des urines est tombé, comme dans la première période, de 1,500 à 1,200 grammes.

Les selles sont toujours colorées en bleu. Il n'existe de coloration ni de la salive, ni de la sueur.

25 juin. Le malade se plaint d'avoir eu une diarrhée intense qui l'a tenu éveillé la plus grande partie de la nuit précédente. Il éprouve une grande fatigue. On supprime le bleu de méthylène.

A partir de ce jour, on lui donne quotidiennement 2 grammes d'antipyrine. Cette médication n'est pas aussi efficace contre la gastralgie que le bleu de méthylène, mais elle a l'avantage de ne produire aucun accident du côté des voies digestives.

OBSERVATION III.

Ataxie locomotrice progressive.

P. G., 40 ans, ouvrier typographe, entré dans le service de M. le docteur Gilbert, n° 7, salle Béhier.

Antécédents héréditaires. — La mère dans un asile d'aliénés.

Le père était gouteux ; mort subitement.

Le grand-père maternel, épileptique.

Antécédents personnels. — A eu la syphilis en 1867, n'a pas suivi de traitement.

Il éprouve au mois de juillet 1880 les premières douleurs fulgurantes. Presque à la même époque les douleurs en ceinture ; un peu plus tard, il a éprouvé des gastralgies extrêmement violentes procédant par crises, et durant plusieurs jours, puis disparaissant ensuite pour une période indéterminée.

Il a eu de l'inappétence, des vomissements.

Aujourd'hui, ces phénomènes ont à peu près disparu et il mange assez bien, mais il a parfois des phénomènes de dysphagie.

Il a uriné par regorgement il y a quelques années, aujourd'hui, il ne perd plus son urine, mais il est obligé de faire un certain effort pour uriner.

Il va très bien à la selle.

Actuellement, il présente des troubles de la marche très nets. Il marche avec peine et présente nettement des phénomènes d'incoordination motrice. Il présente le signe de Romberg.

Le réflexe patellaire est aboli.

Troubles de la vue, diplopie. Léger ptosis de l'œil gauche, inégalité pupillaire.

Facultés génitales. — Abolies depuis 3 ans. Cette période avait été précédée d'une phase de surexcitation.

Cœur : souffle systolique à la pointe.

Il offre des douleurs généralisées, douleurs constrictives, à la base de la poitrine, et surtout de violentes douleurs fulgurantes dans les jambes, qui l'empêchent de dormir la nuit.

Cependant il prétend que de temps à autre il se produit des accalmies qui durent 9 à 10 jours.

Le 26 juin, on lui injecte dans la région sous-trochanterienne droite 1 gramme d'une solution de bleu de méthylène à 2 p. 100, soit 0,02 centigrammes.

27 juin. Le malade éprouve une légère céphalée, mais il n'a pas eu de nausées. Pas d'accident du côté de la vessie, pas de diarrhée; pas de rougeur au lieu piqué.

Les urines sont bleues; pas d'albumine.

Le malade nous dit spontanément qu'il a passé une nuit meilleure que les précédentes; il a pu dormir.

On lui fait à la cuisse deux injections avec la solution de bleu de méthylène à 2 p. 100, soit 0,04 centigrammes, l'une le matin à 10 heures; l'autre, le soir à 8 heures.

28 juin. Les douleurs ont disparu, mais le malade a la diarrhée, ce qui trouble son sommeil, et l'oblige à se lever la nuit; sans cela, il aurait pu dormir. Il a de l'inappétence, des coliques.

Il éprouve la sensation d'avoir été roué de coups.

Il est très abattu, et sa marche est bien moins affermie.

On fait une seule piqûre soit (0,02 centigrammes).

29 juin. Les douleurs fulgurantes n'ont pas réapparu, mais le malade n'a pu dormir, par suite de la persistance de la diarrhée. Il a eu de légers vomissements. Il a la bouche mauvaise; son appétit a presque totalement dis-

paru. Il a des crampes d'estomac et des étourdissements.

On supprime le bleu de méthylène.

Ces phénomènes durent jusqu'au 2 juillet.

Dans les jours qui suivent, il retrouve un peu son appétit, mais il se trouve excessivement affaibli et ne peut plus marcher. Les douleurs n'ont pas reparu. Les urines n'ont jamais présenté d'albumine.

OBSERVATION IV.

Céphalée tuberculeuse.

Madeleine B., 49 ans, domestique, n° 18, salle Claude-Bernard, service de M. le docteur Gilbert.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 49 ans de pleurésie. C'était sa onzième pleurésie.

Mère morte d'un gros rhume à 70 ans.

Frères bien portants.

Antécédents personnels. — Etant enfant a eu les gourmes, il n'en reste pas de traces; n'a jamais craché de sang. L'appétit est bon; n'a jamais eu de vomissements ni de diarrhée.

Actuellement, elle présente une bronchite qui dure depuis trois ans; râle muqueux.

Se plaint surtout d'une céphalée intense qui ne la laisse pas dormir.

A part cela son état général est relativement bon ; elle n'a pas maigri.

14 Juin. On donne 0,30 centigrammes de bleu de méthylène en deux fois dans du pain azyme ; la moitié à 2 heures de l'après-midi, le reste à 7 heures du soir.

15 Juin. La malade dit s'être bien trouvée de cette médication. Elle a mieux dormi que de coutume.

La température n'a pas été influencée.

Les urines sont bleu foncé. Il n'y a eu aucun inconvénient du côté de la vessie ni de l'intestin.

L'appétit est le même. On donne 0,30 centigrammes de bleu de méthylène comme hier.

16 Juin. Il y a toujours un léger mieux ; la céphalée a diminué d'intensité. Le sommeil a été possible. Pas d'inconvénients à signaler.

La courbe thermométrique ne se modifie pas. A partir du 17 juin on porte la dose à 0,30 centigrammes par jour en deux prises. L'état général reste bon.

La malade n'éprouve aucun inconvénient. Son appétit se maintient. Mais la céphalée reparaît et l'administration des premiers jours ne se maintient pas.

On supprime le médicament le 25 juin.

Les urines restent bleues jusqu'au 29 juin.

OBSERVATION V.

Tuberculose.

Joséphine D., 27 ans, couturière, service de M. le docteur Gilbert, n° 26, salle Claude-Bernard.

Antécédents héréditaires. — Père et mère bien portants.

Antécédents personnels. — Est atteinte d'une bronchite qui dure depuis 2 ans. Expectoration purulente considérable. On trouve au sommet gauche des signes d'excavation. Présente des sueurs nocturnes très intenses. A de la céphalée et de l'insomnie.

L'état général est mauvais; la malade n'a pas d'appétit; elle vomit les aliments solides et ne peut prendre que du lait. Elle a de la fièvre le soir.

14 Juin. On lui donne 0,30 centigrammes de bleu de méthylène en deux prises. A 2 heures de l'après-midi la malade en prend 0,15 centigrammes dans du pain azyme.

L'ingestion du médicament est suivie rapidement de vomissements bleus. La malade ne prend pas le reste du médicament.

15 Juin. La malade se plaint amèrement de la médication. Elle a une gastralgie violente, le mal de tête a

augmenté; elle a de la pollakiurie du ténesme vésical. Lorsqu'elle urine elle ressent dans l'urèthre une cuisson violente.

Les urines sont d'une coloration bleue intense. Le médicament n'est pas continué. La température reste aussi élevée. Les urines sont bleues pendant 5 jours. Les accidents persistent jusqu'à ce que les urines aient repris leur couleur normale.

22 Juin. On ordonne un suppositoire avec 0,50 grammes de bleu de méthylène qui est placé à 10 heures du matin.

23 Juin. La malade a eu des coliques assez intenses.

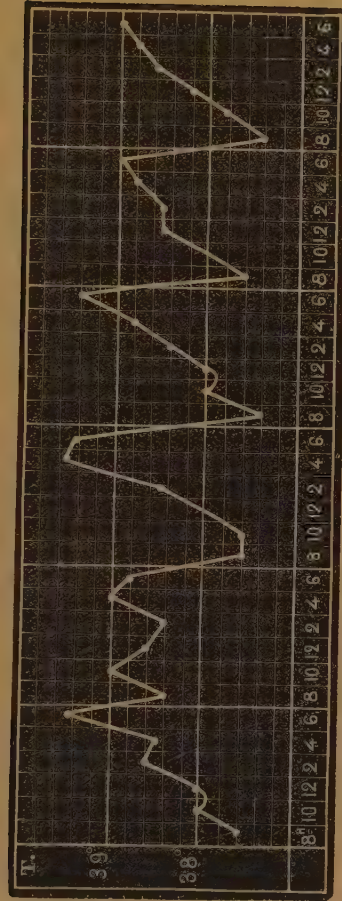
Les urines sont bleues. Du côté de la vessie mêmes accidents que lors de la première administration, nouveau suppositoire avec 0,50 centigrammes de bleu de méthylène à 10 heures du matin.

24 Juin. Les coliques sont devenues très violentes.

Il y a des nausées, de la gastralgie. La température reste ce qu'elle était.

Les urines n'ont point présenté d'albumine. En présence de ce résultat, le médicament est supprimé.

Tableau de température n° 1.



22 juin. 23 juin.

OBSERVATION VI.

Tuberculose.

Louis V., ferblantier, 17 ans, n° 22, salle La Rochefoucauld; service de M. le docteur Gilbert. Tuberculose arrivée à la période cachectique.

Antécédents personnels. — Le malade présente le facies caractéristique : visage pâle; yeux ternes, excavés; nez effilé; voix éteinte. Dyspnée excessive.

Aux deux sommets signes d'excavation. Toux considérable, expectoration purulente et abondante, vomissements considérables. Le malade vomit aussitôt qu'il prend des aliments. Sueurs nocturnes qui affaiblissent énormément le malade; diarrhées.

23 juin. 0,50 centigrammes de bleu de méthylène en deux fois dans du pain azyme.

24 juin. D'après les renseignements que peut donner le malade, on apprend qu'il y a seulement des accidents du côté de la vessie : ténesme vésical, douleur en urinant. Les urines sont de couleur bleu foncé. Leur volume est resté le même.

Il n'a éprouvé ni crampe d'estomac, ni céphalée.

On ordonne de nouveau 0,50 centigrammes de bleu de méthylène.

25 juin. Il y a eu les mêmes accidents que la veille. En présence des résultats négatifs que donne le médicament, on le suspend.

D'ailleurs, l'état général du malade l'impose. Les urines restent bleues jusqu'au 29 juin.

Les phénomènes vésicaux persistent encore quelques jours,

Tableau de température n° 2.



23 juin. 24 juin.

OBSERVATION VII.

Myélite.

Etienne B., imprimeur, 43 ans, n° 17, salle Béhier, service de M. le docteur Gilbert.

Antécédents héréditaires ?

Antécédents personnels. — A eu la syphilis en 1873.

Est entré à l'hôpital, en se plaignant d'une grande faiblesse dans les jambes. Sa marche est en effet très difficile ; il traîne ses jambes en marchant et a la marche caractéristique du paraplégique.

Il raconte que sa maladie s'est d'abord manifestée par de l'incontinence d'urine.

La faiblesse des membres inférieurs n'est venue que plus tard, puis sont apparues des douleurs dans les reins et des douleurs en ceinture. Actuellement il se plaint surtout de souffrir dans les bras et de ne pouvoir dormir la nuit.

D'ailleurs ses forces sont conservées, et il a bon appétit.

Néanmoins, on trouve chez cet homme des signes de tuberculose peu avancée. Il existe de la matité du sommet gauche et un peu de respiration saccadée.

27 juin. On lui fait une injection de 1 gramme avec la solution à 2 o/o.

28 juin. Il éprouve un léger mal de tête ; il n'a ni nausées, ni vomissements.

Il dit avoir mieux dormi que d'habitude et souffrir moins.

Ses urines sont colorées en bleu ; il n'a pas eu d'accidents du côté de la vessie.

Le volume de ses urines n'a pas changé.

On lui fait deux piqûres. Au niveau de la piqûre, il existe de la douleur et un léger enipatement. Le membre est raide et comme enkylosé.

29 juin. Les mêmes phénomènes qu'hier persistent au niveau de la piqûre. De plus, il y a de la fréquence des mictions.

Il se sent très fatigué et comme roué de coups. Cependant il lui semble que les douleurs qu'il éprouvait dans les bras ont diminué.

En présence des résultats peu satisfaisants et vu la mauvaise influence qu'a exercé le médicament sur l'organisme de ce malade, on ne continue pas à lui faire ce traitement.

CONCLUSIONS.

1° Le bleu de méthylène même chimiquement pur n'est pas exempt d'inconvénients; il est loin d'être inoffensif.

2° A faible dose (0,10 à 0,20 centigrammes) il peut déterminer du malaise, de la céphalalgie. A dose forte (0,40 centigrammes à 1 gramme) il peut se produire des vomissements, de la diarrhée, des coliques, du ténesme vésical.

3° Il procure parfois quelque soulagement dans les affections douloureuses, mais son action analgésique est essentiellement variable et inconstante. S'il amène parfois une accalmie, il présente souvent des inconvénients qui l'emportent sur ses avantages.

4° Dans le traitement de la malaria, il peut rendre des services marqués. Il s'adresse surtout aux cas récents, opiniâtres et pernicioeux, en particulier chez les enfants, lorsque la médication quinique a été inefficace ou devrait être continuée un trop longtemps.

5° Certaines affections microbiennes, en particulier la diphtérie, et les maladies infectieuses des voies urinaires retireront de réels bénéfices de son emploi. La tubercu-

lose n'est nullement influencée, pas plus dans son évolution que dans ses manifestations fébriles.

6° L'action antithermique de ce médicament est nulle.

7° Les désordres que le bleu de méthylène produit sur les voies digestives et urinaires doivent le faire proscrire, exception faite pour la malaria, toutes les fois que le fonctionnement de l'estomac et de l'intestin est défectueux, ou qu'il existe de l'oligurie.

8° Enfin sa puissance tinctoriale nous semble un inconvénient dont il faut tenir compte, car cette simple considération suffira souvent pour le faire rejeter des malades.

VU :

Le Président,

DEBOVE.

VU :

Le Doyen,

BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur

de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE.

- BEYER. — Wien. med. Presse, 1891 p. 632.
- BOINET ET TRINTIGNAN. — Marseille médical, 1892 p. 17.
- BOURDILLON. — Rev. méd. Paris, 1892, 665, 686.
- COMBEMALE. — Bullet. gén. therap., 1892 (30 avril).
- COMBEMALE. — Soc. biol., 1891 et 1892.
- EHRlich. — Centralblatt. f. d. med. Wissensch.
Berlin, 1885.
- EHRlich ET LIPPMANN. — Deutsche med. Wchnochr
Leipzig, 1890.
- EHRlich ET GUTTMANN. — Berl. Kl. Woche n° 39.
- EINHORN. — Berl. Kl. Woche 1890 n° 18.
- EINHORN. — Wien. med., Presse 1890 n° 27 et 1891 p. 339.
- EGASSE. — Bull. gén. therap. 15 Juin 1891.
- FERIERA. — Bull. gén. therap. Juin 1893.
- GALLIARD. — Bull. soc. méd. des Hôp. Paris, 1891.
- HUGONNENG ET ERAUD. — Soc. biol. 28 février 1891.
- IMMERWAHR. — Deutsche med. Wchnochr, 1891.
- KASEM-BECK. — Semaine méd. Paris, Juillet 1893.

LAVERAN. — Soc. biol., 1892.

LEFLAIVE. — Bull. méd. Juillet 1892.

MYA. sperimentale Firenze, (1891).

NETSCHAJEFF. Wien. med. Presse, 1891, p. 839.

PILLIET. — Trib. méd. Paris 1890 p. 627.

PIOTROWSKI. — Soc. biol. Juillet 1890.

STILLING. — Deutsche med. Wchnochr, 1892, p. 205.

TISSIER. — Ann. de méd. Paris 1891, (15 Juin).

WITTAKER. — J. am. m. ass. Chicago, 1892.

